ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GANFORT 300 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un ml de solution contient 0,3 mg de bimatoprost et 5 mg de timolol (sous la forme de 6,8 mg de maléate de timolol).

Contient du chlorure de benzalkonium 0,05 mg/ml. Pour tous les excipients, voir section. 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Collyre en solution.

Solution incolore à légèrement jaune.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Réduction de la pression intraoculaire (PIO) élevée chez les patients atteints de glaucome à angle ouvert ou d'hypertension oculaire chez qui la réponse aux bêta-bloquants topiques, ou aux analogues des prostaglandines est insuffisante.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie recommandée chez les adultes (y compris les sujets âgés)

La posologie recommandée est d'une goutte de GANFORT dans l'œil ou les yeux atteint(s) une fois par jour le matin.

Si une dose est omise, il convient d'administrer la dose suivante comme prévu. La posologie ne doit pas dépasser une goutte par jour dans l'œil ou les yeux atteint(s).

En cas d'administration concomitante de plusieurs médicaments ophtalmiques à usage local, chacun doit être administré à un intervalle d'au moins 5 minutes.

Utilisation en cas d'insuffisance rénale ou hépatique

GANFORT n'a pas été étudié chez les malades atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale. En conséquence, il doit être utilisé avec précaution chez ces patients.

Utilisation chez les enfants et les adolescents

GANFORT n'a été étudié que chez les adultes. En conséquence, son utilisation n'est pas recommandée chez les enfants ou les adolescents.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité aux principes actifs ou à l'un des excipients.
- Hyperactivité bronchique, incluant asthme bronchique ou antécédent d'asthme bronchique et bronchopneumopathie obstructive chronique grave.

- Bradycardie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire du deuxième ou troisième degré, insuffisance cardiaque manifeste, choc cardiogénique.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi

Comme pour d'autres agents ophtalmiques à usage local, GANFORT peut passer dans la circulation générale. Aucune augmentation de l'absorption systémique de chaque principe actif n'a été observée.

Etant donné que le timolol est un bêtabloquant, des effets indésirables cardio-vasculaires et pulmonaires, similaires à ceux rapportés avec les bêta-bloquants par voie générale, sont susceptibles de se produire.

Toute insuffisance cardiaque doit être contrôlée de façon adéquate avant de débuter un traitement par GANFORT. L'apparition de signes d'insuffisance cardiaque et la fréquence cardiaque doivent être surveillées chez les patients qui ont des antécédents de maladie cardiaque grave. Des réactions cardio-respiratoires ont été rapportées après l'administration de maléate de timolol, dont des décès dûs à un bronchospasme chez des patients asthmatiques et de rares cas de décès liés à une insuffisance cardiaque.

Les bêta-bloquants risquent également de masquer les signes d'hyperthyroïdie et d'entraîner l'aggravation d'un angor de Prinzmetal, de troubles circulatoires périphériques et centraux sévères ou d'une hypotension.

Les inhibiteurs bêta-adrénergiques doivent être administrés avec prudence chez les patients ayant une tendance à l'hypoglycémie spontanée ou chez les patients diabétiques (notamment ceux atteints de diabète instable), car les bêta-bloquants peuvent masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie aiguë.

Durant un traitement par des bêta-bloquants, les patients, qui ont des antécédents d'atopie ou de réaction anaphylactique grave à divers allergènes, peuvent se montrer réfractaires aux doses usuelles d'adrénaline utilisées pour traiter les réactions anaphylactiques.

Chez des patients, qui avaient avant traitement un antécédent de maladie hépatique modérée ou des taux anormaux d'alanine-aminotransférase (ALAT), aspartate-aminotransférase (ASAT) et/ou bilirubine , aucun effet secondaire sur la fonction hépatique n'a été rapporté au cours d' un traitement de 24 mois par le bimatoprost. Le timolol par voie oculaire n'est associé à aucun effet indésirable connu sur la fonction hépatique.

Avant le début du traitement, les patients doivent être informés de la possibilité d'une croissance des cils, d'un assombrissement de la peau de la paupière et d'une augmentation de la pigmentation de l'iris, comme cela a été observé au cours des études chez les patients traités par le bimatoprost et GANFORT. Certains de ces changements peuvent être définitifs et peuvent entraîner des différences d'apparence entre les yeux si un seul œil est traité. Le changement de pigmentation de l'iris peut être permanent à l'arrêt du traitement par GANFORT. Au bout de 12 mois de traitement par GANFORT, l'incidence a été de 0,2 %. Après un traitement de 12 mois par un collyre contenant du bimatoprost seulement, l'incidence a été de 1,5 % et n'a pas augmenté pendant les 3 années de traitement.

Aucun œdème maculaire cystoïde n'a été rapporté avec GANFORT bien que cet effet ait été rapporté peu fréquemment (à une incidence comprise entre >0,1 % et <1 %) durant un traitement par le bimatoprost. En conséquence, GANFORT doit être utilisé avec prudence chez les patients présentant des facteurs de risque connus d'œdème maculaire (par ex. patients aphaques ou patients pseudophaques avec rupture capsulaire postérieure).

GANFORT contient un conservateur, le chlorure de benzalkonium, qui peut entraîner une irritation oculaire. Les lentilles de contact doivent être retirées avant l'instillation. Elles peuvent être remises au

minimum 15 minutes après l'administration. Le chlorure de benzalkonium est connu pour décolorer les lentilles de contact souples. Il faut donc éviter tout contact entre le produit et les lentilles de contact souples.

Il a été rapporté que le chlorure de benzalkonium peut causer une kératite ponctuée superficielle et/ou une kératopathie ulcérative toxique. Une surveillance est nécessaire en cas de traitement répété ou prolongé par GANFORT chez les patients présentant une sécheresse oculaire ou une atteinte cornéenne.

GANFORT n'a pas été étudié chez les patients présentant un œil inflammatoire, des glaucomes néovasculaires, à angle étroit ou à angle fermé ou congénitaux.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction

Il n'a pas été conduit d'études spécifiques d'interactions médicamenteuses.

Des effets additifs ayant pour conséquence une hypotension et/ou une bradycardie marquée peuvent se produire quand le timolol en collyre est administré en association avec des inhibiteurs calciques, la guanéthidine ou des bêta-bloquants, par voie orale, des antiarythmiques, des glucosides digitaliques ou des parasympathomimétiques.

Les bêta-bloquants sont susceptibles d'augmenter l'effet hypoglycémiant des antidiabétiques. Les béta-bloquants peuvent en outre masquer les signes et symptômes d'hypoglycémie (voir rubrique 4.4).

L'hypertension induite par un arrêt brutal de la clonidine peut être potentialisée par la prise de bêta-bloquants.

4.6 Grossesse et allaitement

Grossesse
Il n'existe aucune donnée pertinente concernant la sécurité d'utilisation de GANFORT chez la femme enceinte.

Bimatoprost
Il n'existe pas de données pertinentes sur l'utilisation chez la femme enceinte. Les études chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction à de fortes doses de maternotoxiques.

Timolol
Les études épidémiologiques n'ont pas mis en évidence de signe de malformation fœtale, mais ont montré un risque de retard de croissance intra-utérin après une exposition à des bêta-bloquants par voie orale. De plus, des signes et symptômes évocateurs d'un blocage bêta-adrénergique (par ex. bradycardie, hypotension, détresse respiratoire et hypoglycémie) ont été observés chez le nouveau-né quand un traitement par des bêta-bloquant était administré avant l'accouchement. Si GANFORT est administré avant l'accouchement, le nouveau-né doit être étroitement surveillé durant les premiers jours de sa vie. Les études menées avec le timolol chez l'animal ont mis en évidence des effets toxiques sur la reproduction à des doses significativement supérieures à celles qui sont utilisées dans la pratique clinique (voir section 5.3).

En conséquence, GANFORT ne doit pas être utilisé durant une grossesse à moins d'une nécessité absolue.

Allaitement
Le timolol est excrété dans le lait maternel. Le passage du bimatoprost dans le lait maternel humain n'est pas connu, mais le bimatoprost est excrété dans le lait de rates allaitantes. Il est donc recommandé de ne pas utiliser GANFORT chez la femme allaitante.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

GANFORT a une influence négligeable sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Comme tout traitement ophtalmique, si une vision trouble transitoire se produit après l'instillation, le patient doit attendre que sa vision redevienne normale avant de conduire ou d'utiliser des machines.

4.8 Effets indésirables

Aucun effet indésirable d'origine médicamenteuse spécifique à GANFORT n'a été observé dans les études cliniques. Ces effets indésirables ont été limités à ceux rapportés antérieurement avec le bimatoprost et le timolol.

La plupart des effets indésirables ont été oculaires et d'intensité modérée, et aucun n'a été qualifié de grave. D'après les données cliniques obtenues sur 12 mois, l'effet indésirable le plus fréquemment rapporté est une hyperhémie conjonctivale (généralement minime à modérée et considérée comme non inflammatoire), qui s'est produite chez 26 % environ des patients et a conduit à un arrêt du traitement dans 1,5 % des cas.

Les effets indésirables qui suivent ont été rapportés pendant les essais cliniques de GANFORT (dans chaque catégorie, les effets indésirables sont présentés dans l'ordre décroissant de gravité) :

Troubles du système nerveux
Peu fréquents (>1/1 000, <1/100) : céphalées.

Troubles oculaires
Très fréquents (>1/10) : hyperhémie conjonctivale, croissance des cils.
Fréquents (>1/100, <1/10) : kératite ponctuée superficielle, érosion de la cornée, sensation de brûlure, prurit oculaire, sensation de picotements dans l'œil, sensation de corps étranger, sécheresse oculaire, érythème de la paupière, douleur oculaire, photophobie, écoulement oculaire, troubles visuels, prurit de la paupière.
Peu fréquents (>1/1 000, <1/100) : iritis, irritation oculaire, œdème conjonctival, blépharite, épiphora, œdème de la paupière, douleur de la paupière, baisse de l'acuité visuelle, asthénopie, trichiasis.

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
Peu fréquents (>1/1 000, <1/100) : rhinite.

Troubles de la peau et des annexes
Fréquents (>1/100, <1/10) : pigmentation palpébrale.
Peu fréquents (>1/1000, <1/100) : hypertrichose.

Les évènements indésirables additionnels suivants ont été rapportés avec l'un des deux principes actifs, et sont donc susceptibles d'être observés avec GANFORT :

<u>*Bimatoprost*</u>
Infections et infestations : infection (surtout rhume banal et infections des voies respiratoires supérieures).
Troubles du système nerveux : vertiges.
Troubles oculaires : conjonctivite allergique, cataracte, assombrissement des cils, augmentation de la pigmentation de l'iris, blépharospasme, œdème maculaire cystoïde, rétraction de la paupière, hémorragie rétinienne, uvéite.
Troubles vasculaires : hypertension.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : asthénie, œdème périphérique.
Effets sur les constantes biologiques : Anomalies des tests de l'exploration fonctionnelle hépatique.

Timolol
Troubles psychiatriques : insomnie, cauchemars, baisse de la libido.
Troubles du système nerveux vertiges, perte de mémoire, aggravation des signes et symptômes de myasthénie grave, paresthésie, ischémie cérébrale.
Troubles oculaires : baisse de la sensibilité cornéenne, diplopie, ptosis, décollement de la choroïde (après chirurgie filtrante), troubles de la réfraction (dans certains cas, dûs à l'arrêt du traitement par un myotique), kératite.
Troubles de l'oreille interne : tinnitus.
Troubles cardiaques : bloc cardiaque, arrêt cardiaque, arythmies, syncope, bradycardie, défaillance cardiaque, insuffisance cardiaque congestive.
Troubles vasculaires : hypotension, accident vasculaire cérébral, claudication, phénomène de Raynaud, refroidissement des extrémités, palpitations.
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : bronchospasme (surtout chez des patients présentant une maladie bronchospastique préexistante), dyspnée, toux.
Troubles gastro-intestinaux : nausées, diarrhée, dyspepsie, sécheresse buccale.
Troubles de la peau et des annexes : alopécie, éruption psoriasiforme ou aggravation du psoriasis.
Troubles du système musculo-squelettique et du tissu conjonctif : lupus érythémateux aigu disséminé.
Troubles rénaux et urinaires : maladie de La Peyronie.
Troubles généraux et anomalies au site d'administration : œdème, douleurs thoraciques, fatigue.

4.9 Surdosage

Aucun cas de surdosage n'a été rapporté, un surdosage a donc peu de chance de se produire lors d'une instillation oculaire.

Bimatoprost
Si GANFORT est ingéré accidentellement, les informations suivantes peuvent être utiles : dans les études par voie orale de deux semaines menées chez des rats et des souris, des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour n'ont entraîné aucune toxicité. Cette dose exprimée en mg/m^2 est au moins 70 fois supérieure à la dose correspondant à l'ingestion accidentelle d'un flacon de GANFORT par un enfant de 10 kg.

Timolol
Les symptômes d'un surdosage systémique par le timolol sont : bradycardie, hypotension, bronchospasme, céphalées, vertiges, difficultés respiratoires et arrêt cardiaque. Une étude chez des patients a indiqué que le timolol n'est pas éliminé facilement par dialyse.

En cas de surdosage, un traitement symptomatique et de soutien, doit être mis en place.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Préparation ophtalmologique - agents bêta-bloquants - timolol, en association, code ATC : SO1ED 51.

Mécanisme d'action :
GANFORT contient deux principes actifs : le bimatoprost et le maléate de timolol. Ces deux composants réduisent la pression intraoculaire (PIO) élevée par des mécanismes d'action complémentaires, et leur effet combiné résulte en une baisse additionnelle de la PIO par comparaison à celle induite par l'un ou l'autre composé en monothérapie. GANFORT a un délai d'action rapide.

Le bimatoprost est un agent hypotenseur oculaire puissant. C'est un prostamide synthétique, structurellement apparenté à la prostaglandine $F_{2\alpha}$ ($PGF_{2\alpha}$) qui n'agit pas par l'intermédiaire de récepteurs aux prostaglandines connus. Le bimatoprost reproduit de façon sélective les effets de nouvelles substances biosynthétiques récemment découvertes et appelées prostamides. Cependant, la

structure des récepteurs aux prostamides n'a pas encore été identifiée. Le bimatoprost réduit la pression intraoculaire chez l'homme en augmentant l'écoulement de l'humeur aqueuse par le trabeculum et en améliorant l'écoulement uvéo-scléral.

Le timolol est un inhibiteur non sélectif des récepteurs bêta$_1$- et bêta$_2$-adrénergiques qui n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque significative, ni d'action dépressive directe sur le myocarde ou d'effet anesthésique local (activité stabilisatrice des membranes). Le timolol abaisse la PIO en réduisant la formation d'humeur aqueuse. Son mécanisme d'action exact n'est pas clairement élucidé, mais il est probable qu'il fasse intervenir une inhibition de l'augmentation de la synthèse d'AMP cyclique induite par une stimulation bêta-adrénergique endogène.

Effets cliniques :
La baisse de la PIO produite par GANFORT n'est pas inférieure à celle observée avec un traitement associant le bimatoprost (une fois par jour) et le timolol (deux fois par jour).

Aucune des études effectuées n'a concerné l'administration de GANFORT, le soir. En conséquence, il est recommandé d'effectuer l'administration de GANFORT le matin pour que la baisse maximale de la PIO soit assurément obtenue au moment du pic physiologique de la PIO. Toutefois, si l'observance l'exige , une administration le soir, peut être envisagée. Le timolol à 0,5 % en administrations quotidiennes uniques produit un effet maximal d'installation rapide qui coïncide avec le pic physiologique de PIO, et une baisse dePIO cliniquement utile est maintenue sur l'ensemble de la période de 24 heures, entre deux doses. Les études menées avec le bimatoprost ont indiqué que le contrôle de la PIO obtenu est comparable, que le traitement soit administré le matin ou le soir.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

GANFORT :
Les concentrations plasmatiques en bimatoprost et en timolol ont été mesurées au cours d'une étude croisée comparant les effets de ces deux monothérapies à ceux de GANFORT, chez des sujets sains. L'absorption systémique de chaque principe actif a été minimale ;elle n'a pas été modifiée pour l'association.

Aucune accumulation de l'un ou l'autre des principes actifs n'a été mise en évidence durant les deux études de 12 mois au cours desquelles l'absorption systémique a été mesurée.

Bimatoprost :
Le bimatoprost pénètre bien dans la cornée et la sclère humaine *in vitro*. Après administration par voie ophtalmique, l'exposition systémique au bimatoprost est très faible. Aucune accumulation n'est observée avec le temps. Après administration répétée pendant deux semaines d'une goutte par jour de bimatoprost 0,03 % dans les deux yeux, le pic plasmatique est obtenu 10 minutes après la dernière instillation. Les concentrations plasmatiques circulantes deviennent inférieures à la limite de détection (0,025 ng/ml) au bout de 1 heure 30 environ. Les valeurs moyennes de la C_{max} et de l' ASC_{0-24h} (Aire Sous Courbe) ont été comparables au 7ème jour et au 14ème jour (environ 0,08 ng/ml et 0,09 ng • h/ml), indiquant qu'une concentration stable en médicament est atteinte durant la première semaine de traitement.

Le bimatoprost est modérément distribué dans les tissus de l'organisme, et le volume de distribution systémique est 0,67 l/kg à l'état d'équilibre chez l'homme. Au niveau sanguin, le bimatoprost est retrouvé principalement dans le plasma sous forme liée aux protéines plasmatiques (environ 88 %).

La forme inchangée du bimatoprost représente l'entité majoritaire dans la circulation systémique après une administration oculaire. Le bimatoprost subit une métabolisation par voie oxydative (N-déséthylation et glucuronidation) aboutissant à la formation de divers métabolites.

Le bimatoprost est principalement éliminé par excrétion rénale. Chez des volontaires sains, 67 % d'une dose administrée en intraveineuse est éliminée dans l'urine et 25 % sont excrétés dans les fèces. La demi-vie d'élimination déterminée après administration intraveineuse est d'environ 45 minutes ; la clairance sanguine totale est de 1,5 l/h/kg.

Caractéristiques chez les patients âgés :
Lors de l'administration au rythme de 2 instillations par jour, l'exposition systémique au bimatoprost observée chez le sujet âgé de plus de 65 ans (ASC_{0-24h} : 0,0634 ng•h/ml) est nettement supérieure à celle observée chez l'adulte jeune (ASC_{0-24h} : 0,0218 ng•h/ml).
Toutefois, en raison du faible passage systémique par voie oculaire, cette exposition systémique au bimatoprost reste faible et sans pertinence cliniques, aussi bien chez les sujets âgés que chez les sujets jeunes. Compte tenu de l'absence d'accumulation du bimatoprost dans le sang, le profil de sécurité serait comparable chez les patients âgés et les patients jeunes.

Timolol :
Le pic des concentrations en timolol atteint 898 ng/ml dans l'humeur aqueuse une heure après l'administration oculaire d'un collyre en solution à 0,5 % chez des sujets soumis à un traitement chirurgical de la cataracte. Une partie de la dose passe dans la circulation générale et subit un métabolisme hépatique important. La demi-vie plasmatique du timolol est de l'ordre de 4 à 6 heures. Le timolol est partiellement métabolisé dans le foie, et excrété avec ses métabolites par les reins. Le taux de liaison du timolol aux protéines plasmatiques est faible.

5.3 Données de sécurité précliniques

GANFORT :
Les études de toxicité de GANFORT en administration répétées par voie oculaire n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme. Le profil de sécurité oculaire et systémique de chaque principe actif est bien établi.

Bimatoprost :
Les données précliniques obtenues durant des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de génotoxicité, de cancérogénèse n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études chez les rongeurs, des avortements spécifiques à l'espèce ont été observés pour des niveaux d'exposition systémique 33 à 97 fois supérieurs à ceux atteints chez l'homme après instillation oculaire.
Chez le singe, l'administration quotidienne par voie ophtalmique de bimatoprost à des concentrations ≥ 0,03 % pendant un an a entraîné une augmentation de la pigmentation de l'iris et des modifications périoculaires réversibles, dose-dépendantes, caractérisées par une proéminence des culs de sac supérieurs et/ou inférieurs et un élargissement de la fente palpébrale. Le processus d'augmentation de la pigmentation de l'iris semble être dû à une stimulation accrue de la production de mélanine dans les mélanocytes et non à une augmentation du nombre de mélanocytes. Il n'a pas été observé de modification fonctionnelle ou microscopique liée à ces effets périoculaires. Le mécanisme sous-jacent à ces effets périoculaires est inconnu.

Timolol :
Les données précliniques obtenues à partir des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, de toxicologie en administrations répétées, de génotoxicité, de cancérogénèse et de toxicité de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste of excipients

Chlorure de benzalkonium

Chlorure de sodium
Phosphate disodique heptahydraté
Acide citrique monohydraté
Acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH)
Eau purifiée

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

La stabilité physico-chimique, dans des conditions normales d'utilisation, a été démontrée pendant 28 jours à 25 °C.

Au niveau microbiologique, les conditions et le temps de conservation après ouverture sont sous la responsabilité de l'utilisateur et ne devraient normalement pas dépasser 28 jours à 25 °C.

6.4 Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacons blancs opaques en polyéthylène de basse densité avec bouchons à vis en polystyrène. Chaque flacon a un volume de remplissage de 3 ml.

Les tailles de conditionnement suivantes sont disponibles : boîte contenant 1 ou 3 flacons de 3 ml. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Instructions pour l'utilisation, la manipulation et l'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irlande

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

ANNEXE II

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

A. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE FABRICATION RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irlande

B. CONDITIONS RELATIVES A L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DELIVRANCE ET D'UTILISATION IMPOSÉES AU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**

Médicament soumis à prescription médicale.

- **CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SURE ET EFFICACE DU MEDICAMENT**

Sans objet.

ANNEXE III

ETIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA BOÎTE POUR FLACON UNIQUE

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GANFORT 300 microgrammes /ml + 5 mg/ml, collyre en solution
bimatoprost/timolol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution contient 0,3 mg de bimatoprost et 5 mg de timolol (sous la forme de 6,8 mg de maléate de timolol).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Collyre en solution, Flacon de 3 ml.

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage ophtalmique. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Retirer les lentilles de contact avant utilisation du collyre.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Jeter 4 semaines après ouverture.
Ouvert le :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

GANFORT

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LA BOÎTE CONTENANT TROIS FLACONS

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

GANFORT 300 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution
bimatoprost/timolol

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Un ml de solution contient 0,3 mg de bimatoprost et 5 mg de timolol (sous la forme de 6,8 mg de maléate de timolol).

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Chlorure de benzalkonium, chlorure de sodium, phosphate disodique heptahydraté, acide citrique monohydraté, acide chlorhydrique ou hydroxyde de sodium (pour ajuster le pH) et eau purifiée.

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Collyre en solution, 3 Flacons de 3 ml

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Usage ophtalmique. Lire la notice avant utilisation.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS

Tenir hors de la portée et de la vue des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

Retirer les lentilles de contact avant utilisation du collyre.

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP
Jeter 4 semaines après ouverture.
Ouvert le (1) :
Ouvert le (2) :
Ouvert le (3) :

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON

UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co. Mayo
Irlande

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

13. NUMÉRO DU LOT

Lot :

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

Médicament soumis à prescription médicale.

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

GANFORT

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LE FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

GANFORT 300 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution.
bimatoprost/timolol
Usage ophtalmique.

2. MODE D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.

3. DATE DE PÉREMPTION

Exp :

4. NUMÉRO DE LOT

Lot :

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

3 ml

6. AUTRE

B. NOTICE

NOTICE

GANFORT 300 microgrammes/ml + 5 mg/ml, collyre en solution
bimatoprost et maléate de timolol

Veuillez lire attentivement l'intégralité de cette notice avant d'utiliser ce médicament.
- Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez jamais à quelqu'un d'autre, même en cas de symptômes identiques, cela pourrait lui être nocif.
- Si l'un quelconque des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

Dans cette notice :

1. Qu'est-ce que GANFORT et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant d'utiliser GANFORT
3. Comment utiliser GANFORT
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver GANFORT
6. Informations supplémentaires

1. QU'EST-CE QUE GANFORT ET DANS QUEL CAS EST-IL UTILISÉ

GANFORT est un collyre qui est utilisé pour contrôler un glaucome. Il contient deux substances actives différentes (bimatoprost et timolol) qui réduisent toutes deux la pression excessive dans l'œil. Le bimatoprost appartient à un groupe de médicaments appelés prostamides. Le timolol appartient à un groupe de médicaments appelés bêta-bloquants. GANFORT est prescrit pour abaisser une pression trop élevée dans l'œil.

L'œil contient un liquide aqueux et transparent qui nourrit l'intérieur de l'œil. Ce liquide est constamment évacué de l'œil et du nouveau liquide est produit pour le remplacer. Si le liquide ne peut pas être évacué suffisamment vite, la pression à l'intérieur de l'œil augmente, ce qui risque éventuellement à la longue d'endommager la vue. GANFORT agit en réduisant la production de liquide et également en augmentant la quantité de liquide évacué. Cela diminue la pression à l'intérieur de l'œil.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS À CONNAÎTRE AVANT D'UTILISER GANFORT

N'utilisez jamais GANFORT :
- si vous êtes allergique (hypersensible) au bimatoprost, au timolol ou à l'un des autres composants de GANFORT.
- si vous souffrez de toute maladie respiratoire, par exemple d'asthme, ou si vous avez des antécédents d'asthme ou une bronchopneumopathie obstructive chronique grave.
- si vous avez des problèmes cardiaques, par exemple une faiblesse cardiaque ou des troubles des battements du cœur.

Faites particulièrement attention avec GANFORT :
Avant d'utiliser ce médicament, signalez à votre médecin
- si vous présentez ou avez présenté dans le passé
    - des problèmes cardiaques ou respiratoires ou une pression sanguine anormale
    - un hyperfonctionnement de la thyroïde
    - un diabète ou des taux sanguins de sucres bas (hypoglycémie)
    - des réactions allergiques graves

- des problèmes hépatiques ou rénaux.

GANFORT peut provoquer un assombrissement et un allongement de vos cils, et assombrir également la peau qui entoure vos paupières. La couleur de votre iris peut aussi s'assombrir au fil du temps. Ces modifications peuvent être permanentes. Le changement peut être encore plus visible si vous ne traitez qu'un seul œil.

Il est déconseillé aux personnes de moins de 18 ans d'utiliser GANFORT, à moins que leur médecin ne le recommande.

Utilisation d'autres médicaments
Veuillez indiquer à votre médecin ou à votre pharmacien si vous prenez ou avez pris récemment un autre médicament, même s'il s'agit d'un médicament obtenu sans ordonnance.

Si vous utilisez GANFORT en même temps qu'une autre préparation ophtalmique, attendez 5 minutes au moins entre l'instillation de GANFORT et celle de l'autre médicament. Toute préparation ophtalmique en pommade ou en gel doit être utilisée en dernier.

Grossesse et allaitement
Demandez conseil à votre médecin ou à votre pharmacien avant de prendre tout médicament. Informez votre médecin si vous êtes enceinte ou avec l'intention de le devenir. GANFORT ne doit pas être utilisé durant la grossesse, à moins que votre médecin ne le recommande.

Vous ne devez pas utiliser GANFORT si vous allaitez.

Conduite de véhicules et utilisation de machines
GANFORT peut entraîner chez certains patients, une vue trouble. Il est déconseillé de conduire ou manipuler un outil ou une machine jusqu'au retour à une vue normale.

Informations importantes concernant certains composants de GANFORT
N'utilisez pas les gouttes lorsque vous portez vos lentilles. Attendez 15 minutes au moins après avoir instillé les gouttes avant de remettre vos lentilles. Un conservateur présent dans GANFORT (le chlorure de benzalkonium) peut entraîner une irritation de l'œil et risque de jaunir les lentilles de contact souples.

3. COMMENT UTILISER GANFORT

Utilisez toujours GANFORT en vous conformant strictement aux instructions de votre médecin. En cas d'incertitude, consultez votre médecin ou votre pharmacien. La dose habituelle est d'une goutte de GANFORT dans l'œil à traiter, une fois par jour, chaque matin, en suivant les instructions données ci-dessous. Il est toutefois possible que votre médecin vous recommande d'instiller la goutte le soir plutôt que le matin.

Mode d'emploi
N'utilisez pas le flacon si la capsule inviolable située sur le col du flacon a été cassée avant sa première ouverture.

1. 2. 3. 4.

1. Lavez-vous les mains. Inclinez la tête légèrement en arrière et regardez en haut.

2. Tirez doucement la paupière inférieure jusqu'à ce qu'il y ait une petite poche.
3. Retournez le flacon à l'envers et appuyez dessus pour en détacher une goutte dans l'œil à traiter.
4. Lâchez la paupière inférieure et fermez votre œil pendant 30 secondes.

Si une goutte tombe à côté de votre œil, recommencez.

Pour éviter toute contamination, ne laissez pas la pointe du flacon toucher votre œil ou quoi que ce soit. Remettez le bouchon et refermez le flacon aussitôt après l'avoir utilisé.

Si vous avez utilisé plus de GANFORT que vous n'auriez dû
Il est peu probable que ceci entraîne des effets néfastes. Instillez la goutte suivante à l'heure habituelle. En cas d'inquiétude, parlez-en à votre médecin ou à votre pharmacien.

Si vous oubliez d'utiliser GANFORT
Mettez une seule goutte dès que vous vous en rappelez, et ensuite reprenez votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas de dose double pour compenser la goutte oubliée.

Si vous arrêtez d'utiliser GANFORT
GANFORT doit être utilisé chaque jour pour agir correctement.

Si vous avez toute autre question à propos de l'utilisation de ce médicament, consultez votre médecin ou votre pharmacien.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDÉSIRABLES ÉVENTUELS

Comme tous les médicaments, GANFORT est susceptible d'avoir des effets indésirables, encore que tous les patients ne soient pas affectés. La probabilité de développer un effet indésirable donné est décrite en utilisant les catégories suivantes :

Très fréquent	Affectant plus de 1 patient sur 10
Fréquent	Affectant de 1 à 10 patients sur 100
Peu fréquent	Affectant de 1 à 10 patients sur 1 000

GANFORT est susceptible d'entraîner les effets indésirables oculaires qui suivent.

Très fréquents : rougeur de l'œil, allongement des cils

Fréquents : sensation de brûlure, démangeaisons, sensation de piqûre, sensibilité à la lumière, douleur de l'œil, œil collé, sécheresse de l'œil, sensation de corps étranger dans l'œil, petites érosions à la surface de l'œil associées ou non à une inflammation, difficultés à voir clairement, rougeur et démangeaisons au niveau de la paupière, assombrissement de la peau de la paupière.

Peu fréquents : œil larmoyant, paupière gonflée ou douloureuse, fatigue de l'œil, cils incarnés, maux de tête, écoulement nasal, pousse de poils autour de l'œil.

Les effets indésirables qui suivent ont été rapportés avec le bimatoprost ou le timolol, et ils sont donc susceptibles de se développer également avec GANFORT : réaction allergique dans l'œil, cataracte, assombrissement des cils, assombrissement de la couleur de l'iris, états vertigineux, élévation de la pression sanguine, augmentation des valeurs obtenues aux tests effectués pour vérifier la fonction hépatique, refroidissement, effets sur les battements du cœur, insuffisance cardiaque, accélération de la fréquence cardiaque, baisse de la pression sanguine, éruptions cutanées toux, sécheresse de la bouche, chute de cheveux, cauchemars, baisse de la libido, perte de mémoire, fatigue, sifflements d'oreilles et aggravation de la myasthénie grave (augmentation de la faiblesse musculaire).

Si l'un quelconque des effets indésirables devient grave ou si vous remarquez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.

5. COMMENT CONSERVER GANFORT

Tenez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

N'utilisez pas GANFORT après la date de péremption (marquée « EXP : ») figurant sur l'étiquette du flacon et sur l'emballage extérieur. La date de péremption fait référence au dernier jour du mois indiqué.

Il n'y a pas de précautions particulières de conservation pour ce médicament.

Une fois le flacon ouvert, la solution risque de devenir contaminée, ce qui risque de causer une infection de l'œil. En conséquence, vous devrez jeter le flacon quatre semaines après l'avoir ouvert pour la première fois, même s'il contient encore quelques gouttes. Pour vous aider à vous en rappeler, notez la date d'ouverture dans la case prévue sur la boîte.

Les médicaments ne doivent pas être éliminés dans les systèmes d'évacuation des eaux usées ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien ce qu'il faut faire des médicaments dont vous n'avez plus besoin. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. INFORMATIONS SUPPLÉMENTAIRES

Que contient GANFORT

- Les substances actives sont le bimatoprost à 0,3 mg/ml et le timolol à 5 mg/ml, ce qui est l'équivalent de 6,8 mg/ml de maléate de timolol.

- Les autres ingrédients sont le chlorure de benzalkonium (un conservateur), le chlorure de sodium, le phosphate disodique heptahydraté, l'acide citrique monohydraté et l'eau purifiée. De faibles quantités d'acide chlorhydrique ou d'hydroxyde de sodium sont éventuellement ajoutées pour amener la solution au pH correct.

Comment se présente GANFORT et que contient la boîte
GANFORT est un collyre en solution incolore et limpide fourni dans un flacon en plastique. Chaque boîte contient 1 ou 3 flacons en plastique munis d'un bouchon à vis. Chaque flacon est rempli à moitié environ et contient 3 millilitres de solution. Cette quantité est suffisante pour 4 semaines d'utilisation. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché et fabricant
Allergan Pharmaceuticals Ireland
Castlebar Road
Westport
Co Mayo
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché.

België/Belgique/Belgien
Allergan NV/SA
Meir 44a
B-2000 Antwerpen
Tél./Tel : + 32 (0)3 205 9236
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Česká republika
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Velká Británie
Tel. : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Danmark
Allergan Norden AB
Johanneslundsvägen 2
S-194 81 Upplands Väsby
Sverige
Tlf : + 46 (0)8 594 100 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Deutschland
Pharm-Allergan GmbH
Pforzheimer Straße 160
D-76275 Ettlingen
Tel : + 49 (0)7243 501 0
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Eesti
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Ühendkuningriik
Tel : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Ελλάδα
Alvia A.E.
18° χλμ Λεωφ. Μαραθώνος
GR-153 51 Παλλήνη Αττικής
Τηλ : + 30 2 10 603 9795
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Luxembourg/Luxemburg
Allergan NV/SA
Meir 44a
B-2000 Antwerpen
Belgique/Belgien
Tél/Tel : + 32 (0)3 205 9236
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Magyarország
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Nagy-Britannia
Tel : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Malta
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
United Kingdom/Renju Unit
Tel : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Nederland
Allergan B.V.
Edisonbaan 14 C-2
NL-3439 MN Nieuwegein
Tel : + 31 (0)30 750 3750
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Norge
Allergan Norden AB
Johanneslundsvägen 2
S-194 81 Upplands Väsby
Sverige
Tlf : + 46 (0)8 594 100 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Österreich
Pharm-Allergan GmbH
Pforzheimer Straße 160
D-76275 Ettlingen
Deutschland
Tel : + 49 (0)7243 501 0
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

España
Allergan S.A.U
Edificio la Encina
Plaza de la Encina, 10-11
E-28760 Tres Cantos
Madrid
Tel : + 34 91 807 6130
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

France
Allergan France S.A.S
ZAC Font de l'Orme
1198 Av. Docteur Maurice Donat – BP 442
F-06254 Mougins Cedex
Tél. : + 33 (0)4 92 92 44 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Ireland
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
United Kingdom
Tel : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Ísland
Vistor hf.
Hörgatún 2
IS-212 Garðabær
Sími : + 354 535 7000
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Italia
Allergan S.p.A
Via S.Quasimodo 134/138
I-00144 Roma
Tel : + 39 06 509 561
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Κύπρος
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK

Polska
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Wielka Brytania
Tel : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Portugal
Profarin Lda.
Rua da Quinta dos Grilos, 30
P-2790-476 Carnaxide
Tel : + 351 21 425 3242
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Slovenija
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Velika Britanija
Tel : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Slovenská republika
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Vel'ká Británia
Tel : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Suomi/Finland
Allergan Norden AB
Johanneslundsvägen 2
S-194 81 Upplands Väsby
Ruotsi/Sverige
Puh/Tel : + 46 (0)8 594 100 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Sverige
Allergan Norden AB
Johanneslundsvägen 2
S-194 81 Upplands Väsby
Tel : +46 (0)8 594 100 00
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Ηνωμένο Βασίλειο
Τηλ : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Latvija
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Anglija
Tel : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

Lietuva
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Jungtinė Karalystė
Tel : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

United Kingdom
Allergan Ltd
1st Floor
Marlow International
The Parkway
Marlow
Bucks, SL7 1YL-UK
Tel : + 44 (0) 1628 494026
E-mail: uk_medinfo@allergan.com

La dernière date à laquelle cette notice a été approuvée est